

論文の内容の要旨

氏名：小 熊 秀 隆

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：糖尿病モデルブタの腎組織評価及びプロレニンワクチンの有効性の検証

糖尿病性腎症は、現在透析導入の原疾患において最多であり、その病態の解明、治療法の確立は学術的な意義はもとより透析医療をめぐる経済的意義においても重要である。

本研究においては、まず、*Hnf1aP291fsinsC* 遺伝子を導入した遺伝子改変糖尿病モデルブタ(DM ブタ)が糖尿病性腎症のモデルとして適切か評価した。

DM ブタ 7 頭に対して腎生検を約 1 か月毎に施行していき、組織的变化を確認した。また、正常ブタに関してもコントロールとして腎生検を施行した。光学顕微鏡、電子顕微鏡による観察を行い、腎組織の評価は、日本腎臓学会編(糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止に向けた調査・研究研究班)の「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」を基準に行った。

DM ブタの腎組織において、びまん性変化、糸球体基底膜二重化、また結節性病変が確認された。また、電子顕微鏡においても基底膜の肥厚や足突起の癒合などを認め、糖尿病性腎症の組織変化として矛盾しない結果を得た。また、尿蛋白排泄量は正常ブタに比し DM ブタで有意に高値であった。血清クレアチニン値は、DM ブタで有意に低値であり、糸球体過剰濾過を反映したものと思われた。

次に、この DM ブタを用いて、プロレニンワクチンを皮下投与し、腎臓の組織学的検討を行った。プロレニンは、レニンの前駆体であるが、(プロ)レニン受容体[(pro)renin receptor, (P)RR]と結合する。腎内において(P)RR との反応は、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の調節やオートファジーによる腎保護的作用をきたすが、糖尿病性腎症においては(プロ)レニン受容体の反応が過剰となり、糸球体過剰濾過や間質の線維化などを進行させ、腎症の悪化につながるとされており、プロレニンワクチンを使用することでその進行抑制が期待できる。

DM ブタを、プロレニンワクチンを投与するプロレニンワクチン群と投与しないコントロール群に分けて比較した。プロレニンワクチン群、コントロール群の腎組織の比較では、糸球体におけるびまん性変化や結節性病変の所見において経時的な変化は認めなかったが、それぞれの糸球体径の比較をしたところ、プロレニンワクチン群の糸球体径が観察期間 1 ヶ月目と 5 ヶ月目の比較において有意に(P=0.02)減少した。また、血清クレアチニン値はコントロール群では有意に(P=0.017)低下していたが、プロレニンワクチン群では、低下せずに経過した。これらのことから糸球体過剰濾過がプロレニンワクチン投与によって改善されたと考えられた。電子顕微鏡の比較においては、コントロール群で内皮下浮腫や基底膜肥厚の増悪を認めたが、プロレニンワクチン群では増悪の所見はなく進行が抑制されていた。以上より、プロレニンワクチンには腎保護効果が期待できると思われる。